

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-215943

(43)Date of publication of application : 15.08.1995

(51)Int.Cl.

C07D233/60  
C07D233/60  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
C07D233/61  
C07D235/08  
C07D409/06  
C07D409/14

(21)Application number : 06-319355

(71)Applicant : KYORIN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 29.11.1994

(72)Inventor : MIYAJI HIROYUKI  
OKAZAKI TAKASHI  
KIYOTA HIROMI  
SEGAWA MITSURU

(30)Priority

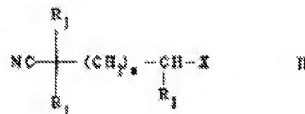
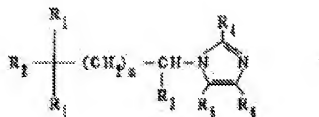
Priority number : 05341467 Priority date : 10.12.1993 Priority country : JP

## (54) NEW IMIDAZOLE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new derivative usable as a cholinergic blocking agent, especially a selective muscarinic receptor antagonistic agent and useful for the treatment of functional disorder of bowel, bladder, etc.

CONSTITUTION: This imidazole derivative(salt) is expressed by formula I [R1 is a (substituted) phenyl or a thienyl; R2 is cyano, OH, carboxyl, etc.; R3 is H or a lower alkyl; R4 to R6 each is H, a (substituted) lower alkyl or a cycloalkyl; R5 and R6 may form a condensed benzene ring; m is 1-6], e.g. 5-(2-methyl-1-imidazolyl)-2,2-diphenylpentanitrile. For example, the derivative of formula I wherein R2 is cyano can be produced by



reacting a compound of formula II (X is an eliminable group) with a compound of formula III.

(19) 日本国特許庁 ( J P )

## (12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215943

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 8 月 15 日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/60	1 0 3			
	1 0 4			
A 6 1 K 31/415	A C D			
	A C J			
	A C V			

審査請求 未請求 請求項の数25 F D (全 17 頁) 最終頁に続く

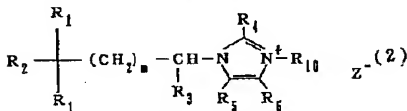
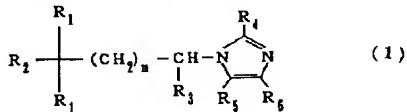
(21) 出願番号	特願平6-319355	(71) 出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地
(22) 出願日	平成 6 年 (1994) 11 月 29 日	(72) 発明者	宮地 弘幸 埼玉県加須市大字久下 1676-41
(31) 優先権主張番号	特願平5-341467	(72) 発明者	岡崎 敬 栃木県下都賀郡野木町友沼 4905-2
(32) 優先日	平 5 (1993) 12 月 10 日	(72) 発明者	清田 博己 栃木県下都賀郡野木町友沼 6096 南友沼寮
(33) 優先権主張国	日本 ( J P )	(72) 発明者	瀬川 満 埼玉県大宮市中川 11594-5
		(74) 代理人	弁理士 箕浦 清

## (54) 【発明の名称】 新規イミダゾール誘導体及びその製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 選択的ムスカリン拮抗物質としてのイミダゾール誘導体の開発。

【構成】 一般式 (1) 又は (2) で表されるイミダゾール誘導体及びその製剤上許容され得る塩、それらの製造法、ならびに当該化合物及びその薬剤上許容され得る塩を含有するコリン作動性受容体拮抗薬組成物。

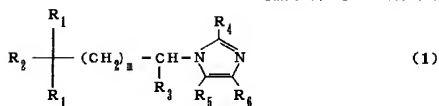


〔式中、R<sub>1</sub> は (置換) フェニル又は (置換) チエニル；R<sub>2</sub> は -CN、-OH、-COOH、-CONR<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 又は COOR<sub>9</sub>；R<sub>3</sub> は H 又は低級アルキル；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は H、(置換) 低級アルキル、(置換) シクロアルキル；R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> は水素原子又は低級アルキル；R<sub>9</sub> は低級アルキル；Z はハロゲン原子を表し、あるいは、R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub> はその位置でベンゼン環と縮環しても良く、R<sub>7</sub> と R<sub>8</sub> はヘテロ原子を含んでも良いアルキレン鎖を形成してもよい。m は 1～6 の整数である〕

【特許請求の範囲】

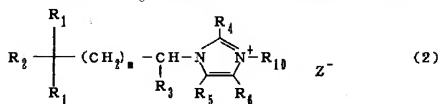
【請求項1】 一般式(1)



【式中、 $R_1$  は置換基を有している良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7$   $R_8$  基(式中、 $R_7$ 、 $R_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は $R_7$  と $R_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は $COOR_9$  基(式中、 $R_9$  は低級アルキル基を表す)を表し、 $R_3$  は水素

原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有している良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は1から6の整数を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項2】 一般式(2)



【式中、 $R_1$  は置換基を有している良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7$   $R_8$  基(式中、 $R_7$ 、 $R_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は $R_7$  と $R_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は $COOR_9$  基(式中、 $R_9$  は低級アルキル基を表す)を表し、 $R_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有している良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $R_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有している良いアラルキル基を表し、 $m$  は1から6の整数を表し、 $Z$  はハロゲン原子を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項3】  $R_1$  がフェニル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項4】  $R_4$  が低級アルキル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項5】  $R_2$  がシアノ基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容される得る塩。

【請求項6】  $R_2$  がアミド基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項7】  $R_2$  が水酸基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

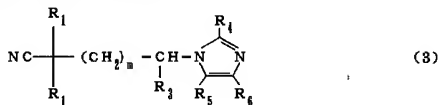
【請求項8】 5-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルペンタニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項9】 6-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルヘキサニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項10】 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

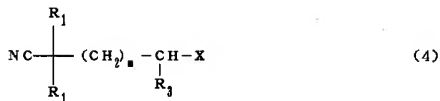
【請求項11】 4-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項12】 一般式(3)



【式中、 $R_1$  は置換基を有している良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有している良い低級アルキル基又は

シクロアルキル基を表すか、又は $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は1から6の整数を表す]で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式(4)



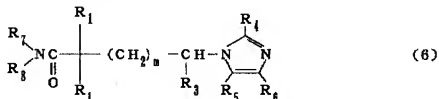
〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$  及び  $m$  は前述の通りであり、 $\text{X}$  は脱

離基を表す〕で表される化合物に、一般式 (5)



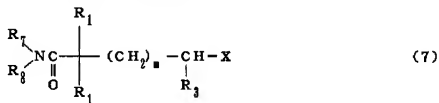
〔式中、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は前述の通りである〕で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

【請求項 13】 一般式 (6)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異

なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良く、 $m$  は 1 から 6 の整数を表す〕で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式 (7)



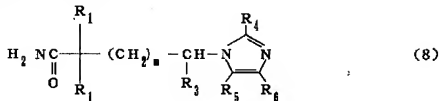
〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  及び  $m$  は前述の通りであり、 $\text{X}$  は脱離基を表す〕で表される化合物に、一般式

(5)



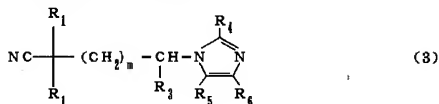
〔式中、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は前述の通り〕で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

【請求項 14】 一般式 (8)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

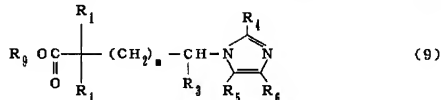
シクロアルキル基を表すか、又は  $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は 1 から 6 の整数を表す〕で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式 (3)



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通り〕で表される化合物を加水分解することを特徴とす

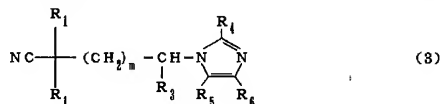
る製造法。

【請求項15】 一般式(9)



〔式中、 $R_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

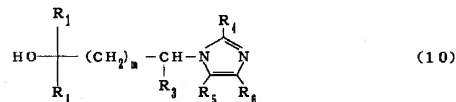
シクロアルキル基を表すか、又は  $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $R_9$  は低級アルキル基を表し、 $m$  は1から6の整数を表す〕で表される化合物を製造するにあたり、一般式(3)



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通り〕で表される化合物を加アルコール分解することを

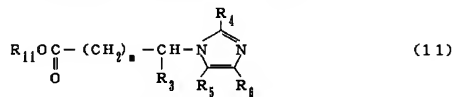
特徴とする製造法。

【請求項16】 一般式(10)



〔式中、 $R_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

シクロアルキル基を表すか、又は  $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は1から6の整数を表す〕で表される化合物及びその塩を合成するにあたり、一般式(11)



〔式中、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通りであり、 $R_{11}$  は低級アルキル基を表す〕で表される化合物

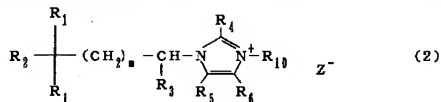
に一般式(12)



〔 $R_1$  は前述の通りであり、 $Y$  はリチウム又はマグネシウムハロゲニドを表す〕で表される有機金属化合物を反

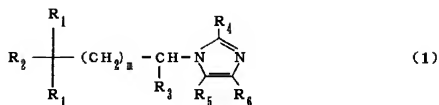
応させることを特徴とする製造法。

【請求項17】 一般式(2)



〔式中、 $R_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7$ 、 $R_8$  基(式中、 $R_7$ 、 $R_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $R_7$  と  $R_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は  $COOR_9$  基(式中、 $R_9$  は低級アルキル基を表す)を表し、 $R_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $R_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、 $m$  は1から6の整数を表し、 $Z$  はハロゲン原子を表す〕で表される化合物を製造するにあたり、一般式(1)

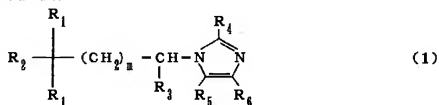


〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  及び  $m$  は  $\text{R}_{10}-\text{Z}$

前述の通り〕で表される化合物に一般式 (13)

〔式中、 $\text{R}_{10}$  及び  $\text{Z}$  は前述の通り〕で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

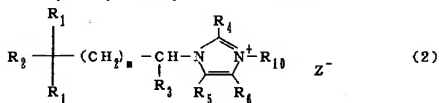
【請求項 18】 一般式 (1)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基 (式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い) 又は  $\text{COOR}_9$  基 (式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す) を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は 1 から 6 の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

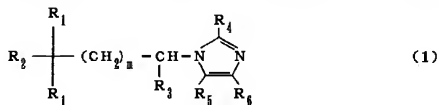
【請求項 19】 一般式 (2)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基 (式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い) 又は  $\text{COOR}_9$  基 (式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す) を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良

い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $\text{R}_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラールキル基を表し、 $m$  は 1 から 6 の整数を表し、 $\text{Z}$  はハロゲン原子を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

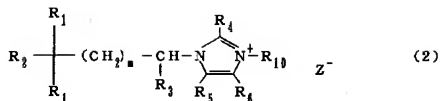
【請求項 20】 一般式 (1)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基 (式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い) 又は  $\text{COOR}_9$  基 (式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す) を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は 1 から 6 の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

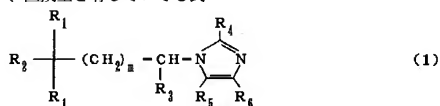
【請求項 21】 一般式 (2)



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基（式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は $\text{R}_7$  と $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $\text{COOR}_9$  基（式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す）を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び $\text{R}_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良

い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $\text{R}_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアルキル基を表し、 $m$  は1から6の整数を表し、 $\text{Z}$  はハロゲン原子を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する排尿障害治療用の薬剤組成物。

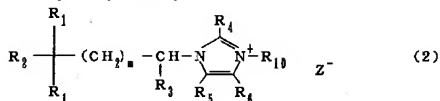
【請求項22】 一般式（1）



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基（式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は $\text{R}_7$  と $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $\text{COOR}_9$  基（式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す）を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び $\text{R}_6$  は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は1から6の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

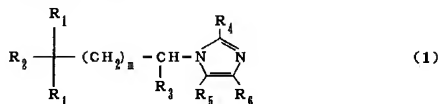
【請求項23】 一般式（2）



〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基（式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は $\text{R}_7$  と $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $\text{COOR}_9$  基（式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す）を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び $\text{R}_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良

い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $\text{R}_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアルキル基を表し、 $m$  は1から6の整数を表し、 $\text{Z}$  はハロゲン原子を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

【請求項24】 一般式（1）

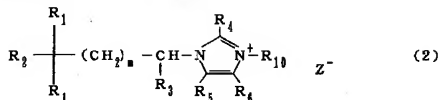


〔式中、 $\text{R}_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $\text{R}_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $\text{CONR}_7 \text{R}_8$  基（式中、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、

又は $\text{R}_7$  と $\text{R}_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又は $\text{COOR}_9$  基（式中、 $\text{R}_9$  は低級アルキル基を表す）を表し、 $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び $\text{R}_6$  は



同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $m$  は 1 から 6 の整数を表す] で表されるイミダゾール誘導体



[式中、 $R_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7 R_8$  基(式中、 $R_7$ 、 $R_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $R_7$  と  $R_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は  $COOR_9$  基(式中、 $R_9$  は低級アルキル基を表す)を表し、 $R_3$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は  $R_5$ 、 $R_6$  の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 $R_{10}$  は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラール基を表し、 $m$  は 1 から 6 の整数を表し、 $Z$  はハロゲン原子を表す] で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

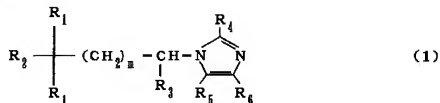
【発明の詳細な説明】

【0001】

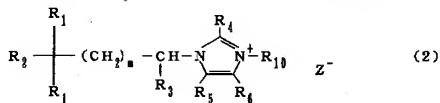
【産業上の利用分野】本発明は、医薬品として有用な新規イミダゾール誘導体に関し、更に特定すれば、抗コリン薬、とりわけ選択的なムスカリン受容体拮抗薬であるイミダゾール誘導体、その製造方法並びにそれを含有する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】抗コリン薬は鎮痙作用及び抗分泌作用を



[式中、 $R_1$  は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、 $R_2$  はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、 $CONR_7 R_8$  基(式中、 $R_7$ 、 $R_8$  は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は  $R_7$  と  $R_8$  はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又は  $COOR_9$  基(式



及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

【請求項25】 一般式(2)

を有し、腸や膀胱等の機能障害の治療薬としての有用性を有している。現在、抗コリン薬としては、アトロピンのようなアルカロイド類、オキシブチニンや臭化プロバンテリンのようなアミノアルカノールエステル類及びその四級アンモニウム塩などが知られており、これらはムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断薬である。しかし、これら化合物の拮抗作用には臓器選択性が乏しいために副作用の発現が問題となっている。そのため、臨床の場においては、選択性の高い抗コリン薬の開発が望まれている。

【0003】また、置換基としてイミダゾール基を有するムスカリン受容体拮抗薬としては、5-[1(イミダゾール)メチル]-3,3-ジ置換-2(3H)-フランソ誘導体の報告(特開平4-103581号公報)があるが、本発明の発明化合物とは構造を異にするものであり、効力的にも満足できるものではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、心臓のムスカリン受容体よりも、平滑筋のムスカリン受容体に対する選択性が高く、強力な拮抗作用を有する薬物を提供するためのものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上述の目的のためイミダゾール誘導体に着目し、鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)

【0007】本発明において示されるフェニル基の「置換基」とはハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ

[式中、 $R_1$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  ,  $R_6$  及び  $m$  は前述の

〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $m$  は前述の通りであり、 $X$  は脱

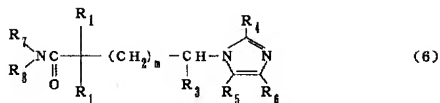
【0016】反応は、ジメチルホルムアミド、N-メチ

【0014】本発明において、一般式（3）

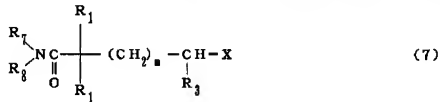
通り]で示される化合物は一般式(4)

離基を表す」で表される化合物に一般式(5)

【0017】また、本発明において、一般式（6）



〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び  $m$  は前述の通り〕で示される化合物は一般式 (7)



〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び  $m$  は前述の通りであり、 $X$  は脱離基を表す〕で示される化合物に一般式

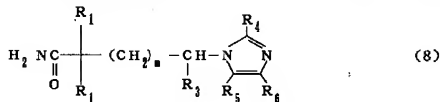


〔式中、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は前述の通り〕で表される化合物を、好ましくは塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

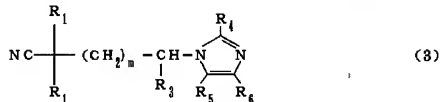
【0018】反応は、ジメチルホルムアミド、 $N$ -メチルピロリドン、 $N$ 、 $N'$ -ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、キシレン等の有機溶媒中で、塩

基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に0から200℃で、好ましくは60から150℃で実施され得る。

【0019】また、本発明において、一般式 (8)



〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通り〕で示される化合物は一般式 (3)

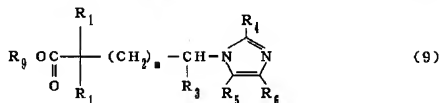


〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通り〕で表される化合物を加水分解することにより製造することができる。

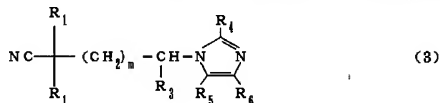
【0020】反応は硫酸、ポリリン酸中等の含水酸性溶

液中か、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の含水アルカリ性水溶液中で0から150℃で、好ましくは100から150℃で実施され得る。

【0021】更に本発明において、一般式 (9)



〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_9$  及び  $m$  は前述の通り〕で表される化合物は一般式 (3)



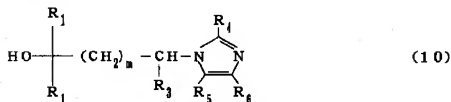
〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $m$  は前述の通り〕で表される化合物を加アルコール分解することに

より製造することができる。

【0022】反応は硫酸等の無機酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の存在下、含水アルコール中で0か

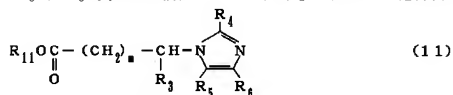
ら 150℃で、好ましくは 100から 150℃で実施され得る。

【0023】更に本発明において、一般式 (10)



〔式中、 $R_1$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  ,  $R_6$  及びmは前述の

通り〕で表される化合物は一般式 (11)



〔式中、 $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  ,  $R_6$  及びmは前述の通りであり、 $R_{11}$ は低級アルキル基を表す〕で表される化合物

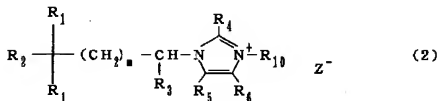
と一般式 (12)



(12)

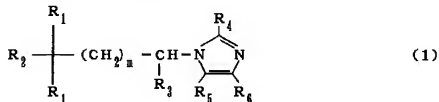
〔式中、 $R_1$  は前述の通りであり、Yはリチウム又はマグネシウムハロゲンيدを表す〕で表される化合物を不活性ガス中で反応させることにより製造することができる。

【0024】反応は乾燥したテトラヒドロフラン、エーテル中で、-78から30℃で実施され得る。更に、一般式 (2)



〔式中、 $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  ,  $R_6$  ,  $R_{10}$  及びmは前述の通りであり、Zはハロゲン原子を表す〕で

表される化合物は一般式 (1)



〔式中、 $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  ,  $R_6$  及びmは  $R_{10}$ -Z

前述の通り〕で表される化合物と一般式 (13)

(13)

〔式中、 $R_{10}$ 及びZは前述の通り〕で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

又はシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0025】反応は、アセトン、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、0から 100℃で実施され得る。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

【0026】なお、本発明のイミダゾール誘導体においては、不斉炭素があるものについては光学異性体が存在するが、これらの異性体及び混合物はいずれも本発明に包含されるものである。

【0030】(実施例1) 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチロニトリル塩酸塩

【0027】本発明の新規化合物は薬学的に許容し得る無機酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、あるいは有機酸、例えばマレイン酸、フマル酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸等を常法に従って作用させることにより酸付加塩とすることができる。

【0031】4-ブプロモ-2, 2-ジフェニルブチロニトリル (3.00 g, 10.0mmol)、2-メチルイミダゾール (2.46 g, 30.0mmol)、トリエチルアミン (1.40ml, 10.0mmol) 及びジメチルホルムアミド (50ml) を混合し、封管中 150℃にて30時間加熱攪拌した。次に反応液を水中に移し、ベンゼン抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒：ジクロロメタン：エタノール=10：1) にて精製し、塩化水素エーテル溶液にて

【0028】更に本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤、

塩酸塩化した後、酢酸エチルより再結晶化し、2.60 gの標題化合物を無色粉末として得た。収率77%。

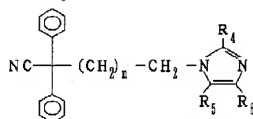
【0032】融点：157~158.5℃

元素分析値(%)  $C_{20}N_{19}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値 C: 67.50 H: 6.23 N: 11.81

実測値 C: 67.55 H: 6.21 N: 11.99

【0033】 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 7.35-



7.42 (10H, m), 6.90 (1H, s), 6.77 (1H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 2.25 (3H, s)

【0034】(実施例2-10) 実施例1の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表1)。

【0035】

【表1】

実施例	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m	塩	融点(℃) (沸点)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	HCl	140- 141.5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> · HCl · 1/5H <sub>2</sub> O	C: 78.95 H: 6.33 N: 11.82 78.89 6.45 11.98
3	1-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	1	-	(230) 0.4mmHg	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> · 1/5H <sub>2</sub> O	C: 79.24 H: 7.08 N: 12.82 79.47 7.04 11.57
4	H	H	H	1	-	(230) 0.4mmHg	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> · 1/5H <sub>2</sub> O	C: 78.43 H: 6.03 N: 14.44 78.66 6.29 14.23
5	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	HCl	162- 165	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> · HCl	C: 71.68 H: 6.39 N: 11.94 71.34 6.35 11.89
6	H	-CH=CH-CH=CH-		1	HCl	169- 169	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> · HCl · 1/10H <sub>2</sub> O	C: 73.53 H: 5.42 N: 11.19 73.44 5.57 11.16
7	CH <sub>3</sub>	H	H	2	-	123- 124	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	C: 79.97 H: 6.71 N: 13.32 80.09 6.78 13.15
8	CH <sub>3</sub>	H	H	3	HCl	166- 167	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> · HCl · 1/2H <sub>2</sub> O	C: 78.48 H: 6.73 N: 11.21 78.19 6.64 11.09
9	c-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	1	-	(250) 0.7mmHg	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> · 1/10H <sub>2</sub> O	C: 80.26 H: 6.49 N: 12.76 80.17 6.56 12.67
11	CH <sub>3</sub> OCCH <sub>2</sub> -	H	H	1	-	124- 126	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	C: 76.11 H: 6.33 N: 12.68 76.11 6.40 12.29

【0036】(実施例11) 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミド

【0037】4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチロニトリル (7.83 g, 26.0mmol)、70%硫酸 (50ml) を混合し、140-150℃にて40分攪拌した。反応液をアルカリ性とし、クロロホルムとエタノールの混合溶媒 (5:1) で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶化し、2.02 gの標題化合物を無色針状晶として得た。収率32%。

【0038】融点：189~190℃

元素分析値(%)  $C_{20}H_{21}N_3 \cdot O$  として

計算値 C: 75.21 H: 6.63 N: 13.16

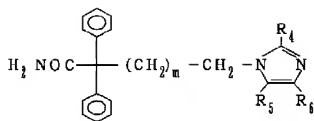
実測値 C: 74.98 H: 6.80 N: 13.00

【0039】 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 7.31-7.42 (10H, m), 6.85 (1H, s), 6.73 (1H, s), 5.49 (1H, s), 5.33 (1H, s), 3.77-3.82 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 2.23 (3H, s)

【0040】(実施例12-20) 実施例11の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表2)。

【0041】

【表2】



実施例	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m	融点(°C)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	144-146	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	C: 75.65 H: 6.95 N: 12.60 75.42 7.08 12.43
13	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	H	1	150-152	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	C: 76.05 H: 7.25 N: 12.09 75.98 7.25 12.03
14	i-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	H	1	176-178	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O - 1/10 H <sub>2</sub> O	C: 75.66 H: 7.27 N: 12.03 75.67 7.30 12.04
15	H	H	H	1	172-175	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O - 3/5 H <sub>2</sub> O	C: 72.17 H: 6.44 N: 13.29 72.20 6.32 12.99
16	H	-CH=CH-CH=CH-		1	197-199	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O - 1/5 H <sub>2</sub> O	C: 75.80 H: 6.08 N: 11.53 75.90 6.95 11.27
17	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	163- 164.5	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	C: 75.65 H: 6.95 N: 12.60 75.37 7.05 12.43
18	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	194-196	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	C: 76.42 H: 7.53 N: 11.62 76.25 7.64 11.48
19	CH <sub>3</sub>	H	H	3	154-156	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	C: 76.05 H: 7.25 N: 12.09 75.96 7.22 11.93
20	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	136-138	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O - 1/2 H <sub>2</sub> O	C: 74.56 H: 7.62 N: 11.34 74.60 7.46 11.10

【0042】(実施例21) 4-(2-イソプロピル-3-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドヨージド

【0043】封管中にて4-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド(250 mg, 0.720mmol)、ヨウ化メチル(5.0ml)、アセトン(100 ml)及びエタノール(1.0ml)の混合物を10時間加熱撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、0.35gの標題化合物を微黄色針状品として得た。収率99%。

【0044】融点: 238~239 °C

元素分析値(%) C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>3</sub>Oとして

計算値 C: 56.45 H: 5.77 N: 8.59

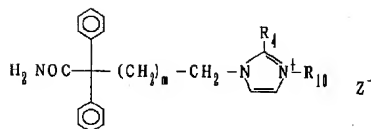
実測値 C: 56.35 H: 5.64 N: 8.73

【0045】<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ) 7.64 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.31-7.43 (10H, m), 6.88 (1H, s), 3.81-3.88 (5H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 1.16 (6H, d, J=7.3Hz)

【0046】(実施例22-26) 実施例21の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表3)。

【0047】

【表3】



実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>10</sub>	m	Z	融点 (°C)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	I	214-216	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O · 1/5H <sub>2</sub> O	C: 54.25 H: 5.29 N: 9.04 54.02 5.30 9.00
23	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	I	199-192	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O · 3/5H <sub>2</sub> O	C: 54.35 H: 5.64 N: 8.64 54.54 5.78 8.34
24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	Br	210-212	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>3</sub> O	C: 66.12 H: 5.75 N: 8.57 66.41 5.86 8.68
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1	I	229- 230.5	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O	C: 55.59 H: 5.51 N: 8.64 55.32 5.51 8.94
26	n-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1	I	215-216	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O	C: 56.45 H: 5.77 N: 8.59 56.69 5.83 8.89

【0048】(実施例27) 3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1, 1-ジフェニルプロパノール

【0049】200ml 用二口フラスコ中、アルゴン雰囲気下、0℃の 1.8M フェニルリチウム溶液50mlに、3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチル(3.37g, 18.5mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液を加えた。10℃にて 3.5時間攪拌後、室温にて一晚放置した。反応液を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(展開溶媒: 酢酸エチル: エタノール=10: 1)にて精製後、n-ヘキサノール酢酸エチルで再結晶し、更にエタノールベンゼンから再結晶することにより、320mgの標題化合物を白色針状品として得た。収率6%。

【0050】融点: 212~214℃

元素分析値(%) C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O · 1/10H<sub>2</sub>Oとして  
計算値 C: 77.57 H: 6.92 N: 9.52

実測値 C: 77.66 H: 6.87 N: 9.24

【0051】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.22-7.44(10H, m)、6.80(1H, s)、6.72(1H, s)、3.79-3.84(2H, m)、2.90(1H, br

s)、2.64-2.69(2H, m)、2.18(3H, s)

【0052】(実施例28) 3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1, 1-ジフェニルプロパノール

【0053】3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチルの代わりに3-(2-メチル-1-イミダゾリル)酪酸エチル3.60g(18.3mmol)を用いる以外、実施例24と同様にして、標題化合物 600mgを白色結品として得た。収率11%。

【0054】融点: 168~169℃

元素分析値(%) C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O · 1/5H<sub>2</sub>Oとして  
計算値 C: 77.49 H: 7.28 N: 9.04

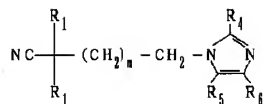
実測値 C: 77.21 H: 7.18 N: 8.90


【0055】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.19-7.42(10H, m)、6.87(1H, d, J=2.0Hz)、6.85(1H, s)、4.25(1H, 6重線, J=6.2Hz)、2.75(2H, d, J=5.9Hz)、2.52(1H, br s)、2.00(3H, s)、1.34(3H, d, J=6.9Hz)

【0056】(実施例29) 実施例1の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表4)。

【0057】

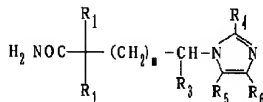
【表4】







実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m	融点 (°C) (沸点)	組成式	元素分析 (%) 計算値/分析値
29		CH <sub>3</sub>	H	H	1	(240) 0.8mmHg	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> • 1/20H <sub>2</sub> O	C: 71.11 H: 5.10 N: 12.42 71.35 5.50 12.35

【0058】(実施例30-33) 実施例11の方法に準じ、  
以下の化合物を合成した(表5)。

【0059】  
【表5】

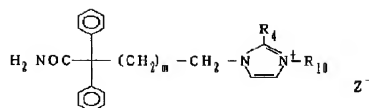


実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値/分析値
30		H	CH <sub>3</sub>	H	H	1	206- 207.5	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	C: 67.59 H: 5.39 N: 11.82 67.23 5.55 11.63
31		H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	147- 148	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O • 1/3H <sub>2</sub> O	C: 76.38 H: 8.85 N: 10.69 76.28 7.78 10.69
32		H	CH <sub>3</sub>	H	H	4	159- 161	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	C: 76.42 H: 7.53 N: 11.62 76.29 7.58 11.55
33		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	1	148- 150	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	C: 75.55 H: 6.95 N: 12.69 75.48 7.15 12.58

【0060】(実施例34-53) 実施例21の方法に準じ、  
以下の化合物を合成した(表6、表7)。

【0061】  
【表6】















実施例	R <sub>4</sub>	R <sub>10</sub>	m	Z	融点 (°C)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
34	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1	I	173- 175	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> IN <sub>1</sub> O • 1/5H <sub>2</sub> O	C: 56.04 H: 5.11 N: 8.52 55.89 5.68 8.51
35	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1	I	164- 166	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> IN <sub>1</sub> O	C: 57.26 H: 6.01 N: 8.35 57.08 5.94 8.22
36	CH <sub>3</sub>		1	Br	188- 190	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> BrClN <sub>3</sub> O • 1/5H <sub>2</sub> O	C: 61.36 H: 5.33 N: 7.35 61.16 5.08 7.91
37	CH <sub>3</sub>		1	Br	221- 222	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> BrClN <sub>3</sub> O	C: 61.78 H: 5.19 N: 8.01 61.54 5.32 7.95
38	CH <sub>3</sub>		1	Br	133- 135	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> BrClN <sub>3</sub> O • 1/2H <sub>2</sub> O	C: 60.74 H: 5.29 N: 7.87 60.78 5.31 7.41
39	CH <sub>3</sub>		1	Br	224- 226	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O • 3/10H <sub>2</sub> O	C: 65.95 H: 6.85 N: 8.24 66.01 5.96 8.17
40	CH <sub>3</sub>		1	Br	210- 212	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O • 3/10H <sub>2</sub> O	C: 65.95 H: 6.85 N: 8.24 65.81 5.97 8.02
41	CH <sub>3</sub>		1	Br	240- 242	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O • 3/10H <sub>2</sub> O	C: 65.95 H: 6.85 N: 8.24 66.00 6.89 8.28
42	CH <sub>3</sub>		1	Br	205- 206	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	C: 56.95 H: 4.78 N: 7.34 56.74 4.91 7.60
43	CH <sub>3</sub>		1	Br	218- 221	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O • 3/5J-PrOH	C: 57.14 H: 5.29 N: 5.94 56.88 5.50 5.71

【0062】

【表7】

実施例	R <sub>4</sub>	R <sub>10</sub>	m	Z	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値/分析値
44	ClH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	133- 141	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> BrN <sub>3</sub> O ・ 1/2EtOH	C: 61.21 H: 5.32 N: 7.65 61.34 5.52 7.38
45	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	206- 208	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> BrN <sub>3</sub> O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.72 5.14 7.96
46	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	225- 262	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> BrN <sub>3</sub> O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.38 5.05 7.91
47	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	215- 217	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> BrN <sub>3</sub> O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.40 5.27 7.79
48	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	273- 275	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	C: 57.98 H: 4.69 N: 7.51 57.91 4.75 7.74
49	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Br	215- 217	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C: 60.57 H: 5.88 N: 10.46 60.56 5.19 10.34
50	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	1	Cl	248- 249	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O	C: 75.92 H: 6.18 N: 8.05 75.54 6.37 7.92
51	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	3	Br	155- 157	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>3</sub> O ・ 1/10H <sub>2</sub> O	C: 65.96 H: 6.34 N: 8.08 66.76 6.21 7.97
52	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	3	Br	205- 207	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> BrClN <sub>3</sub> O	C: 62.38 H: 5.70 N: 7.53 62.21 5.90 7.24
53	ClH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	2	Br	171- 173	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O ・ 1/2H <sub>2</sub> O	C: 65.50 H: 6.09 N: 8.18 65.37 6.02 8.30

【0063】

【発明の効果】実験例

【0064】1. 摘出モルモット回腸及び心房に対する抗コリン作用

ハートレー系雄性モルモットの後頭部を打撲後、頸動静脈より脱血し、直ちに心臓及び盲腸直近の回腸部を摘出した。回腸は、長さ約3cmの小片として、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等張性に記録した。栄養液はタイロド液を用い、O<sub>2</sub>:95%、CO<sub>2</sub>:5%の混合ガスを通気し、液温は32℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は5分間前

処理した。試験化合物の親和性(pA<sub>2</sub>)は、シルド法(Arunlakshana, O. and Schild, H.O. (1959) Brit. J. Pharmacol., 14 48-58)により求めた。分離した心房

はマグヌス管内に0.5gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等張性に記録した。栄養液はタイロド液を用い、O<sub>2</sub>:95%、CO<sub>2</sub>:5%の混合ガスを通気し、液温は32℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分前に処置した。試験化合物の親和性は回腸の場合と同様に求めた。結果を表8に示す。

【0065】

【表8】

実施例番号	抗コリン活性 ( $pA_2$ )	
	回 腸	心 房
7	8.95	8.21
8	8.17	7.08
11	10.16	8.88
14	9.17	7.73
アトロピン	8.67	8.91
オキシブチニン	8.44	8.39

【0066】本発明の化合物は、心臓のムスカリン受容体よりも、回腸のムスカリン受容体に対し、より選択性を示した。特に実施例8、11、14等の化合物は、10倍以上の選択性を示した。

【0067】2. 律動的膀胱収縮に対する作用

ウィスター系雄性ラットをハロタン麻酔下、背位に固定し、腹部正中切開により露出させた膀胱の頂部からバルーン付きカテーテルを挿入し、巾着縫合した。縫合した上位腹部からカテーテルを導出し、三方活栓を連結、一方にはシリンジを、他方には膀胱内圧測定用の圧トランスデューサーを連結した。バルーン内には約 0.1~0.3ml の蒸留水を注入し、惹起された律動的膀胱収縮が安定した振幅を示すことを確認した後、試験化合物を、予め留置したカテーテルを介して、十二指腸内に投与した。抑制効果は律動的膀胱収縮の振幅の減少から評価した。本発明化合物は、0.03mg/kg 以上で抑制効果を示した。

【0068】3. ベサネコール誘発の下痢に対する作用  
アイシーアル系雄性マウスに試験化合物を経口投与し、0.5時間後ベサネコール20mg/kg を皮下投与した。この時発現する下痢症状を 0.5時間後まで観察した。本発明化合物は、0.06mg/kg 以上で下痢の発現を抑制した。

【0069】4. 摘出モルモット気管に対する抗コリン作用  
ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を打撲後、大腿部より脱血し、直ちに気管を摘出した。摘出した気管は、

軟骨1~2個分のリング標本としてマグヌス管に1gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等尺性に記録した。栄養液はタイロイド液を用い、 $O_2$  : 95%、 $CO_2$  : 5%の混合ガスを通気し、液温は37℃とした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分間前処理した。試験化合物の親和性 ( $pA_2$ ) はシルド法 (Arunalshana, O. and Schild, H.O. (1959), Brit. J. Pharmacol., 14 48-58) もしくはヴァン ロッサム法 (vanRossum, J.M. (1963), Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 14 3 299-330) により求めた。結果を表9に示す。

【0070】

【表9】

実施例番号	抗コリン活性 ( $pA_2$ )	
	気 管	心 房
44	8.28	7.54
50	8.34	7.52
51	8.34	7.70
イブラトロピウム	8.85	8.82

【0071】本発明の化合物は、心臓のムスカリン受容体よりも、気管のムスカリン受容体に対し、より選択性を示した。

【0072】以上のことから、本発明化合物は、過敏性腸症候群、頻尿、尿失禁及び慢性気道閉塞性疾患の治療等の医薬用途に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>

C 07 D 233/61

235/08

409/06

409/14

識別記号

103

235

233

庁内整理番号

F I

技術表示箇所